

© Ю.С. Винник с соавт. Блеббинг плазматической мембраны при облитерирующем атеросклерозе

doi: 10.18484/2305-0047.2017.5.476

Ю.С. ВИННИК, А.Б. САЛМИНА, С.С. ДУНАЕВСКАЯ,
Н.А. МАЛИНОВСКАЯ, Д.А. АНТЮФРИЕВА



БЛЕББИНГ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ЛИМФОЦИТОВ КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск,

Российская Федерация

Цель. Определить значимость блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов как маркера эндотелиальной дисфункции при прогрессирующем течении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Материал и методы. Проведено когортное, проспективное исследование 60 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, с мультиэтажным поражением артерий и ишемией II А степени по Фонтейн-Покровскому. На основании результатов объективного обследования пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 30 пациентов со стабильным течением облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, II группа – 30 пациентов с прогрессирующим течением заболевания. У всех пациентов проводили оценку блеббинга мембраны лимфоцитов периферической крови методом фазово-контрастной микроскопии. Для объективизации прогрессирования патологического процесса оценивали сохраненный просвет артерий методом ультразвуковой доплерографии при первой госпитализации и в динамике через 6 месяцев.

Результаты. Блеббинг мембраны лимфоцитов периферической крови является показателем, объективно отражающим нарушение функционального состояния эндотелия. При прогрессирующем течении выявлено большое число лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга 14,9 [13,8; 19,7], который отражает выраженность патологического процесса. При УЗИ у пациентов с прогрессирующим течением отмечается наиболее выраженное снижение просвета в бассейне поверхностной бедренной артерии, которое составляет -14,3% [-11,2; -17,9%]. Сохраненный просвет сосудов в области голени при прогрессирующем течении составил для задней большеберцовой артерии 14,5% [5,4; 21,3%] и 16,7% [11,2; 19,4%] для передней большеберцовой артерии.

Заключение. Наиболее высокие коэффициенты корреляции с прогрессированием облитерирующего атеросклероза имеют начальный ($r_s=0,87$, $p=0,001$) и терминальный блеббинг мембраны лимфоцитов ($r_s=0,92$, $p=0,001$). Комплексная диагностика состояния эндотелия, включающая исследование блеббинга лимфоцитов, отражает характер течения патологического процесса при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, блеббинг, сосудистые хирургические операции, большеберцовые артерии, поверхностная бедренная артерия

Objectives. To determine the role of membrane blebbing of the lymphocytes as a marker of the endothelial dysfunction in the progressive clinical course of the peripheral artery disease of the legs.

Methods. The cohort prospective study was conducted enrolling 60 patients with the peripheral artery disease of the legs, with multilevel lesion of arteries, and A stage of ischemia according to the classification of Fontaine-Pokrovsky. Based on the objective physical examination results all patients were divided into two groups; the 1st contained 30 patients with no progressive clinical course of the peripheral artery disease of the legs, the 2nd had 30 patients with a progressive clinical course. Membrane blebbing of the lymphocytes of the peripheral blood for all the patients was determined using the phase-contrast microscopy. For the objectification of the pathological process progression, Doppler ultrasound imaging of the lower limbs arteries was made to evaluate the residual vascular lumen during the first hospitalization and 6 months afterwards.

Results. Membrane blebbing of the lymphocytes of the peripheral blood is an indicator which objectively reflects the violations in the endothelium functional state. At progressive clinical course the large number of lymphocytes was revealed at the terminal blebbing state 14.9 [13.8; 19.7]%, which reflects the intensity of the pathological process. During Doppler ultrasound imaging of patients with progressive clinical course, more pronounced narrowing of the superficial femoral artery lumen is registered, which makes up -14.3 [-11.2; -17.9]%. In case of a progressive clinical course the residual vascular lumen for the posterior tibial artery was 14.5 [5.4; 21.3]% and for the anterior tibial artery it was 16.7 [11.2; 19.4]%.

Conclusions. The highest correlation coefficients with the progression of peripheral artery disease have initial ($r_s=0.87$, $p=0.001$) and terminal membrane blebbing of the lymphocytes ($r_s=0.92$, $p=0.001$). Complex diagnostics of the endothelium state, including membrane blebbing of the lymphocytes reflects the type of the pathological process course of the peripheral artery disease of the legs.

Keywords: peripheral artery disease of the legs, membrane blebbing, vascular surgical procedures, tibial arteries, superficial femoral artery

Novosti Khirurgii. 2017 Sep-Oct; Vol 25 (5): 476-480

Plasma Membrane Blebbing of Lymphocytes as a Marker of Endothelial Dysfunction in Progressive Peripheral Artery Disease of the Lower Extrimities

Y.S. Vinnik, A.B. Salmina, S.S. Dunaevskaya, N.A. Malinovskaya, D.A. Antufrieva

Введение

В последние годы продолжает неуклонно увеличиваться число пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и в частности с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК) [1]. Тенденция к прогрессированию процесса является причиной развития критической ишемии и неизбежно приводит к проведению ампутации конечности, что является причиной инвалидизации и летальности при данной патологии [2, 3]. Однако, у ряда пациентов облитерирующий атеросклероз характеризуется стабильным течением на протяжении длительного времени. В связи с вышесказанным является актуальным изучение механизмов патологического процесса при данной патологии [4, 5].

Развитие и прогрессирование атеросклероза зависят от многих патогенетических механизмов, одним из которых являются клеточные механизмы повреждения сосудистой стенки [6]. В поддержании структурно-функционального баланса клетки активную роль играет апоптоз [7]. Начальная фаза апоптоза, является блеббингом («пузырением») мембраны лимфоцитов периферической крови. Процессы дизрегуляции апоптоза, приводят к развитию эндотелиальной дисфункции. Исследование эндотелиальной функции, регулирующей динамический баланс констрикторных и релаксирующих факторов, а также ангиопротективных и пролиферативных медиаторов, секретируемых эндотелием, оказывает большое влияние на региональное кровообращение [8].

Цель. Определить значимость блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов, как маркера эндотелиальной дисфункции при прогрессирующем течении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Материал и методы

Было обследовано 60 пациентов с поражением бедренно-подколенного и берцового сегмента, со степенью ишемии А по Фонтейну, находившихся на лечении в хирургическом отделении Федерального Сибирского научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства с 2015 г. по 2016 г. Среди пациентов были — 51 мужчина (85%) и 9 женщин (15%). Средний возраст составил 68 [61; 73] лет, у женщин средний возраст составил 74 [69; 80] года, а у мужчин — 65 [58; 70] лет.

Разделение пациентов на группы с непрогрессирующим (30 человек) и прогрессирующим (30 человек) течением процесса проводилось на основании из клинической картины и подтверждалось данными инструментальных методов исследования, в частности УЗДГ артерий нижних конечностей. Группы были сопоставимы по возрастному и половому фактору.

Оценка блеббинга лимфоцитов выполнена на базе НИИ молекулярной медицины и патофизиологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Выделение лимфоцитов осуществлялось по стандартному протоколу при центрифугировании гепаринизированной крови по градиенту плотности со средой Lympholyte H CL5010 фирмы «Cedarlane Laboratories Limited» (Канада). Фазово-контрастная микроскопия (при увеличении Ч80) выполнялась на микроскопе Olympus BX-41, снимки сделаны с помощью камеры Olympus DP72. Оценивали такие показатели, как число лимфоцитов в состоянии начального блеббинга (мелкие везикулы на мембране — до 1/3 радиуса клетки), число клеток в состоянии терминального блеббинга (крупные пузыри мембраны — более 1/3 радиуса), суммарный блеббинг — сумму числа лимфоцитов в состоянии начального и терминального блеббинга в процентах от общего числа клеток (при анализе не менее 10 полей зрения, подсчет велся на 100 клеток).

Для оценки динамики показателей была набрана группа контроля, состоящая из 15 практически здоровых человек.

Полученные результаты отображены в виде медианы (Me) и 25-ого; 75-ого перцентилей (Me [Q1; Q2]). Распределение исследуемых величин оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для оценки различий между группами использовали непараметрический критерий — U-критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали значимым при p менее 0,05.

Для оценки связи между величинами оценивали коэффициенты корреляции (rS) Спирмена, Гамма и Кендал-Тау.

Результаты

В ходе исследования было выявлено значимое увеличение показателей начального и терминального блеббинга у пациентов 2-ой группы, что свидетельствовало о развитии

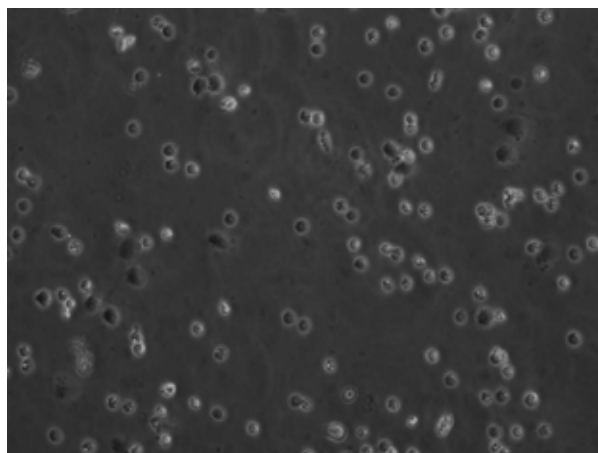


Рис. Блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов у пациентов с прогрессирующим течением облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Ув. $\times 80$.

дисфункции эндотелия при нестабильном течении атеросклероза (рис.). Прогрессирование эндотелиальной недостаточности и апоптоза в условиях хронической гипоксии сопровождается повышением маркеров повреждения эндотелия и апоптоза в периферической крови. Показатель терминального блеббинга у пациентов 2-ой группы составлял 14,9 [13,8; 19,7], что существенно превышало уровень показателей контрольной группы и пациентов 1-ой клинической группы. Рассчитана высокая положительная корреляция между клиническим прогрессированием атеросклероза и уровнем суммарного блеббинга лимфоцитов $rS=0,87$ ($p=0,001$) и очень высокая положительная корреляция между клиническим прогрессированием патологического процесса и уровнем терминального блеббинга лимфоцитов $rS=0,92$ ($p=0,001$) (таблица 1).

Критерием объективизации оценки проведенного исследования был выбран метод ультразвуковой доплерографии, проводимый при поступлении пациента в стационар и в динамике через 6 месяцев. При поступлении показатели сохраненного просвета артерий были сопоста-

вимы в обеих группах. В динамике показатели у пациентов 2-ой группы значимо отличались от показателей при поступлении с тенденцией к снижению сохраненного просвета артерий. У пациентов второй группы просвет сосудов был меньше в бассейне поверхностной бедренной артерии (ПБА), который составил -13,8% [-11,2; -17,9] ($p_2=0,001$), в сравнении с показателем -5,6% [-3,1; -6,8] у пациентов 1-ой группы. Наибольшее значение в развитии критической ишемии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом играет окклюзия берцовых артерий, так у пациентов 2-ой группы сохраненный просвет сосудов голени составил для задней большеберцовой артерии (ЗББА) 15,1% [5,4; 21,3%] ($p_1=0,001$, $p_2=0,001$) и 17,1% [11,2; 19,4%] ($p_1=0,001$, $p_2=0,085$) для передней большеберцовой артерии (ПББА) (таблица 2).

Обсуждение

Показателями, ассоциированными с атеросклерозом, являются медиаторы воспаления, маркеры эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза, липидный профиль и факторы коагуляции [2]. Но так и не выявлен идеальный биомаркер, к которому предъявляются следующие требования: стабильность, относительная дешевизна, простота в измерении и наличие высокой диагностической или прогностической точности. Развитие технологического процесса, биоинженерии и биоинформатики ведет к быстрому прогрессу в поисках биомаркеров [7]. При этом существующие на сегодняшний день лабораторные и инструментальные методы не являются строго специфичными для периферического атеросклероза, являясь, в свою очередь, ассоциированными с кардиоваскулярными заболеваниями в целом [8].

В данном исследовании выявлено, что при облитерирующем атеросклерозе большое количество лимфоцитов находится в состоянии терминального блеббинга, что объясняется гипоксией клетки при данной патологии. Хроническая гипоксия, приводящая к развитию окислительного стресса и накоплению активных

Таблица 1

Показатели блеббинга лимфоцитов в зависимости от течения облитерирующего атеросклероза (Me [Q1; Q2])

Показатели	Контрольная группа (n= 15)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
Начальный блеббинг	7,4 [5,2; 8,1]	11,0 [9,4; 13,5] $p_1=0,001$	19,6 [16,9; 20,4] $p_1=0,001$; $p_2=0,001$
Терминальный блеббинг	2,6 [1,1; 3,2]	6,2 [5,1; 8,4] $p_1=0,001$	14,9 [13,8; 19,7] $p_1=0,001$; $p_2=0,001$
Суммарный блеббинг	10,8 [7,4; 11,7]	18,4 [12,7; 20,3] $p_1=0,001$	34,6 [29,3; 38,1] $p_1=0,001$; $p_2=0,001$

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с контролем; p_2 – достоверность различий между 1 и 2 группами.

Таблица 1

Показатели сохраненного просвета артерий у пациентов в динамике за 6 месяцев (Ме [Q1; Q2])

Показатели	1 группа (n=30)			2 группа (n=30)		
	d1, %	d2, %	Δd	d1, %	d2, %	($\Delta d = d2-d1$)
ОБА	61,22 [52,5; 70,4]	58,2 [55,4;69,2] $p_1=0,786$	-3,8 [-2,7; -4,1]	62,05 [54,6; 70,1]	51,16[48,1;52,3] $p_1=0,001$ $p_2=0,093$	-13,02 [-10,8; -15,4] $p_2=0,001$
ПБА	30,8 [26,3; 35,1]	31,1 [27,1;35,4] $p_1=0,0912$	-5,6 [-3,1;-6,8]	31,4 [26,2;36,1]	22,6[16,8;24,1] $p_1=0,001$ $p_2=0,001$	-13,8 [-11,2; -17,9] $p_2=0,001$
ГБА	63,4 [54,2; 71, 3]	60,9 [52,7;70,3] $p_1=0,651$	-2,4 [-1,1; -3,5]	62,1 [53,7; 69,4]	54,1[44,7;61,3] $p_1=0,458$ $p_2=0,314$	-8,1 [-6,0; -10,3] $p_2=0,001$
ПА	24,19 [15,7; 32,8]	20,9 [10,2;31,4] $p_1=0,507$	-5,6 [-3,6; -7,2]	24,19 [15,2; 32,3]	17,8[11,1; 22,8] $p_1=0,001$ $p_2=0,001$	-11,7 [-9,6; -15,4] $p_2=0,001$
ЗББА	19,8 [11,4; 32,5]	20,34 [14,7;28,6] $p_1=0,388$	-2,2 [-1,0; -3,4]	20,1 [11,6; 28,3]	15,1[5,4; 21,3] $p_1=0,001$ $p_2=0,001$	-9,4 [-7,6; -12,0] $p_2=0,001$
ПББА	24,7 [16,4; 32,7]	22,5 [14,2;30,2] $p_1=0,633$	-3,3 [-2,3; -4,1]	21,3 [12,6; 30,5]	17,1[11,2; 19,4] $p_1=0,001$ $p_2=0,085$	-8,3 [-6,9; -10,4] $p_2=0,001$
Комплекс Интиме- медиа, мм	0,83 [0,81; 0,87]	0,80 [0,79; 0,84] $p_1=0,215$	0,02 [0,01; 0,03]	0,82 [0,80; 0,87]	0,88[0,86; 0,91] $p_1=0,001$ $p_2=0,090$	0,05 [0,04; 0,06] $p_2=0,001$

Примечание: p_1 – достоверность различия от исходного значения; p_2 – достоверность различия между 1 и 2 группами; d_1 – сохраненный просвет сосуда при поступлении; d_2 – сохраненный просвет сосуда в динамике через 6 месяцев; $\Delta d = d2-d1$ – изменение сохраненного просвета сосуда; ОБА – общая бедренная артерия; ГБА – глубокая бедренная артерия; ПА – подколенная артерия.

метаболизм кислорода, является активатором разрушения плазматической мембраны и апоптоза. Таким образом, блеббинг как начальная форма апоптоза является чувствительным маркером развития эндотелиальной дисфункции. Доказано, что показатели начального и терминального блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов при ОАСНК коррелируют с прогрессирующим течением заболевания.

Заключение

У пациентов с ОАСНК имеются признаки дисфункции и повреждения эндотелия. Комплексная оценка специфических процессов, отражающих дисфункцию эндотелия, включает исследования блеббинга лимфоцитов и позволяет прогнозировать риск развития прогрессирования процесса и критической ишемии.

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

ЛИТЕРАТУРА

1. Назарова ЕС, Марченко АВ. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Вестн Хирургии им ИИ Грекова*. 2006;165(4):74-76.

2. Подрезенко ЕС, Дунаевская СС. Особенности показателей липидного профиля у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Врач-Аспирант*. 2014;66(5):96-100.

3. Zou J, Xia Y, Yang H, Ma H, Zhang X. Hybrid endarterectomy and endovascular therapy in multilevel lower extremity arterial disease involving the femoral artery bifurcation. *Int Surg*. 2012 Jan-Mar;97(1):56-64. doi: 10.9738/0020-8868-97.1.56.

4. Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med*. 2013 Oct;274(4):295-307. doi: 10.1111/joim.12102.

5. Суковатых БС, Князев ВВ. Влияние различных способов непрямой реваскуляризации на качество жизни больных с критической ишемией нижних конечностей. *Вестн Хирургии им ИИ Грекова*. 2008;167(2):44-47.

6. Кошкин ВМ, Сергеева НА, Кузнецов МР, Наставшева ОД. Консервативная терапия у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Современные представления. *Мед Совет*. 2015;(8):6-9.

7. Tadokoro R, Murai H, Sakai KI, Okui T, Yokota Y, Takahashi Y. Melanosome transfer to keratinocyte in the chicken embryonic skin is mediated by vesicle release associated with Rho-regulated membrane blebbing. *Sci Rep*. 2016 Dec 2;6:38277. doi: 10.1038/srep38277.

8. Ioskevich NN, Zinchuk VV. Prooxidant-antioxidant balance in blood during the surgical treatment of obliterating arterial atherosclerosis in the lower extremities. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2004;49:222-26.

REFERENCES

1. Nazarova ES, Marchenko AV. Otdalennyye rezultaty konservativnogo lecheniya bol'nykh s oblit-

eriruiushchim aterosklerozom sosudov nizhnikh konechnostei [Long-term results of conservative treatment of patients with obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities]. *Vestn Khirurgii im II Grekova*. 2006;165(4):74-76.

2. Podrezenko ES, Dunaevskaia SS. Osobennosti pokazatelei lipidnogo profil'a u bol'nykh obliteriruiushchim aterosklerozom sosudov nizhnikh konechnostei [Features of lipid profile parameters in patients with obliterating atherosclerosis of vessels of lower extremities]. *Vrach-Aspirant*. 2014;66(5):96-100.

3. Zou J, Xia Y, Yang H, Ma H, Zhang X. Hybrid endarterectomy and endovascular therapy in multilevel lower extremity arterial disease involving the femoral artery bifurcation. *Int Surg*. 2012 Jan-Mar;97(1):56-64. doi: 10.9738/0020-8868-97.1.56.

4. Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med*. 2013 Oct;274(4):295-307. doi: 10.1111/joim.12102.

5. Sukovatykh BS, Kniazev VV. Vliianie razlichnykh sposobov nepriamoi revaskuliarizatsii na kachestvo

zhizni bol'nykh s kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei [Influence of various methods of indirect revascularization on the quality of life of patients with critical ischemia of the lower limbs]. *Vestn Khirurgii im II Grekova*. 2008;167(2):44-47.

6. Koshkin VM, Sergeeva NA, Kuznetsov MR, Nastavsheva OD. Konservativnaia terapiia u bol'nykh khronicheskimi obliteriruiushchimi zabolevaniiami arterii nizhnikh konechnostei. Sovremennye predstavleniia [Conservative therapy in patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries. Contemporary representations]. *Med Sovet*. 2015;(8):6-9.

7. Tadokoro R, Murai H, Sakai KI, Okui T, Yokota Y, Takahashi Y. Melanosome transfer to keratinocyte in the chicken embryonic skin is mediated by vesicle release associated with Rho-regulated membrane blebbing. *Sci Rep*. 2016 Dec 2;6:38277. doi: 10.1038/srep38277.

8. Ioskevich NN, Zinchuk VV. Prooxidant-antioxidant balance in blood during the surgical treatment of obliterating arterial atherosclerosis in the lower extremities. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2004;49:222-26.

Адрес для корреспонденции

660077, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,
кафедра общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана,
тел. раб.: +963 191-29-70,
e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru,
Дунаевская Светлана Сергеевна

Address for correspondence

660077, Russian Federation,
Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1,
FSBEF HE "Krasnoyarsk State Medical University
named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky",
Department of General Surgery
named after M.I. Gulman,
tel. office: 963 191-29-70,
e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru,
Svetlana S. Dunaevskaya

Сведения об авторах

Винник Ю.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Салмина А.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Дунаевская С.С., д.м.н., доцент, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Малиновская Н.А., д.м.н., доцент, профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Антюфиева Д.А. ассистент кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Information about the authors

Vinnik Y.S., MD, Professor, Head of the General Surgery Department named after M.I. Gulman of FSBEF HE "Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky". Salmina A.B., MD, Professor, Head of the Department of the Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of FSBEF HE "Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky". Dunaevskaya S.S., MD, Associate Professor, Professor of the General Surgery Department named after M.I. Gulman of FSBEF HE "Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky". Malinovskaya N.A., MD, Associate Professor, Professor of the Department of the Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of FSBEF HE "Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky". Antufrieva D.A., Assistant of the General Surgery Department named after M.I. Gulman of FSBEF HE "Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky".

Информация о статье

Поступила 10 февраля 2017 г.
Принята в печать 27 апреля 2017 г.
Доступна на сайте 25 сентября 2017 г.

Article history

Arrived 10 February 2017
Accepted for publication 27 April 2017
Available online 25 September 2017